

Prof. dr hab. n. med. Bożena Birkenfeld

Szczecin 31 .12.2020

Zakład Medycyny Nuklearnej

Pomorski Uniwersytet Medyczny

Ul. Unii Lubelskiej 1

71-252 Szczecin

Tel. +48 602 308 202

birka@pum.edu.pl



RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO, POZOSTAŁEJ ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ, OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

Dr n. med. EWY BIAŁEK ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie cyklu publikacji dotyczących zagadnienia „Wybrane pułapki w badaniach multimodalnych PET/MR całego ciała z zastosowaniem ligandu PSMA znakowanego radioaktywnym galem-68 w diagnostyce onkologicznej” w ramach postępowania habilitacyjnego na Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO.

Dane osobowe oraz przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Ewa Białek urodziła się 16 grudnia 1972 roku w Warszawie. Dyplom lekarza (z wyróżnieniem) uzyskała po ukończeniu II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie w 1997 roku. W 2000 roku uzyskała dyplom specjalisty pierwszego stopnia w zakresie medycyny nuklearnej, w roku 2018 dyplom specjalisty w **dziedzinie medycyny nuklearnej** (z wynikiem bardzo dobrym). Uzyskała też w 2009 roku dyplom specjalisty w **dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej**. Po odbyciu stażu podyplomowego w Centralnym Szpitalu Klinicznym Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie latach 1998- 2002 była studentką studiów doktoranckich w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. W 2003 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych uchwałą Rady II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) na podstawie rozprawy zatytułowanej: „Przydatność współczesnej ultrasonografii w diagnostyce guzów ślinianek”.

Dr n. med. Ewa Białek była zatrudniona w następujących instytucjach:

- 1997 - 1998 staż podyplomowy w Centralnym Szpitalu Klinicznym Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie
- 1998 - 2002 studia doktoranckie w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie: Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- 2002 - obecnie Zakład Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie; Zakład Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; Zakład Diagnostyki Obrazowej Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; działalność dydaktyczna na podstawie umów cywilnoprawnych
- 2010 Pracownia Rezonansu Magnetycznego, Instytut Reumatologii, Warszawa
- 2014 - 2019 Zakład Medycyny Nuklearnej, Wojskowy Instytut Medyczny Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie, wolontariat
- 2002 - obecnie Zakład Diagnostyki Ultrasonograficznej z Pracownią Mammografii, Wojewódzki Szpital Bródnowski, obecnie: Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie Sp. z o.o.

Ocena aktywności naukowej

Dr n. med. Ewa Białek jest autorką 62 prac - w tym 13 prac oryginalnych, 6 opisów przypadków, 21 prac poglądowych, 1 listu do redakcji, 21 rozdziałów w monografiach naukowych. Ich sumaryczna ocena wynosi 16,527 IF i 478 punktów MNiSW. Liczba cytowań na dzień 11.02.2020 wynosi 273, Indeks Hirscha z bazy Scopus wynosi 6. Cztery prace stanowiące podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne mają sumaryczny IF 6,046 i 190 punktów MNiSW.

Przez cały okres pracy zawodowej pani doktor była zaangażowana w działalność naukową oraz dydaktyczną. Podejmowała tematy badawcze z różnych dziedzin. Przeważającą część działalności naukowej stanowi tematyka z zakresu ultrasonografii. Publikacje dotyczą w szczególności: diagnostyki ultrasonograficznej w laryngologii (chorób ślinianek, nowotworów szyi), onkologicznej, diagnostyki ultrasonograficznej chorób węzłów chłonnych oraz ultrasonograficznej diagnostyki różnicowej zmian ogniskowych wątroby, z wykorzystaniem pojawiających się stopniowo nowych technik obrazowania w ultrasonografii, obejmujących obrazowanie panoramiczne, harmoniczne, trójwymiarowe oraz zastosowanie

środków kontrastujących. Realizując działalność ujętą powyżej w skrótowym opisie pani doktor współpracowała z kilkoma ośrodkami kliniczno-naukowymi.

Współpraca z Kliniką Otolaryngologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego (CMKP) dotyczyła szeroko pojętej diagnostyki ultrasonograficznej w laryngologii, a jej efektem było 13 publikacji naukowych oraz wystąpień na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Na szczególną uwagę zasługuje publikacja, z pierwszym autorstwem pani doktor, dotycząca obrazu USG w guzie Küttnera - rzadkiej chorobie laryngologicznej, imitującej klinicznie nowotwór, była pierwszym tego typu doniesieniem w fachowej literaturze światowej.

Inna praca, której pani doktor jest pierwszym autorem dotycząca badań ultrasonograficznych dużych gruczołów ślinowych, w tym anatomii i patologii została zaprezentowana na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Radiologicznego (RSNA) w Chicago w 2004 roku, uzyskując nagrodę tego towarzystwa „Excellence in Design”, a następnie została opublikowana w czołowym radiologicznym czasopiśmie edukacyjnym *RadioGraphics* w 2006 roku. Kolejna praca pani doktor dotycząca pęłapek w diagnostyce ultrasonograficznej chorób ślinianek zaprezentowana na zjeździe RSNA w 2014 roku uzyskała nagrodę - „Certificate of Merit Award”.

Współpraca pani doktor z Kliniką Chirurgiczną oraz Samodzielną Pracownią Patomorfologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie dotyczyła diagnostyki ultrasonograficznej chorób węzłów chłonnych, w tym chłoniaków, z wykorzystaniem pojawiających się stopniowo nowych technik obrazowania w ultrasonografii, obejmujących obrazowanie panoramiczne, harmoniczne, trójwymiarowe oraz zastosowanie środków kontrastujących i zaowocowała powstaniem 14 publikacji naukowych oraz wystąpień na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Jedną z tych prac, z pierwszym autorstwem pani doktor, dotyczącą szczegółowych wzorców unaczynienia w węzłach chłonnych zajętych przez chłoniaka, zaprezentowana na kongresie Europejskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w Medycynie i Biologii w 2012 roku uzyskała nagrodę Włoskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego.

Współpraca pani doktor z Zakładem Medycyny Nuklearnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Charité w Berlinie odbywająca się w ramach programu Unii Europejskiej Leonardo da Vinci, dotyczyła wyboru badań i sekwencji diagnostycznych do planowania radioterapii przerzutów nowotworowych do wątroby.

Zainteresowania naukowe dr n. med. Ewy Białek w zakresie medycyny nuklearnej rozpoczęły się w ostatnich latach jej kariery zawodowej. Współpraca z Zakładem Medycyny

Nuklearnej Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) Centralnego Szpitala Klinicznego (CSK) Ministerstwa Obrony Narodowej (MON) w Warszawie dotyczyła badań pozytonowej tomografii komputerowej PET/TK w diagnostyce onkologicznej. Głównym tematem badań była analiza wzorca metabolizmu znakowanej radioaktywnie choliny i korelacji jej wychwytu z innymi czynnikami w badaniach multimodalnych i zaowocowała pracą zaprezentowaną na kongresie i publikacją.

Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Dr n. med. Ewa Białek jest autorką kilkudziesięciu rozdziałów w podręcznikach i monografiach. Prowadziła wykłady i zajęcia praktyczne dla studentów II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (obecnie: Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) w Warszawie oraz dla studentów Oddziału Nauczania w Języku Angielskim od 1999 roku.

Prowadziła wykłady oraz nadzorowała liczne zajęcia praktyczne na sympozjach, kursach (w tym specjalizacyjnych), szkoleniach dla lekarzy różnych specjalności. Miała kilkadziesiąt wykładów i wystąpień na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych i naukowo-szkoleniowych. Odbywała szkolenia i stypendia zagraniczne.

Pani doktor kierowała dwoma krajowymi projektami badawczymi jako główny wykonawca i jako kierownik projektu. Prowadziła sesje tematyczne na zjazdach naukowych. Recenzowała publikacje w czasopismach międzynarodowych i krajowych.

Ocena osiągnięcia naukowego

Dr n. med. Ewa Białek przedstawiła do recenzji cykl czterech publikacji dotyczących zagadnienia „**Wybrane pułapki w badaniach multimodalnych PET/MR całego ciała z zastosowaniem ligandu PSMA znakowanego radioaktywnym galem-68 w diagnostyce onkologicznej**” stanowiące podstawę do starania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Prace te opublikowane są w latach 2019- 2020 w czasopismach międzynarodowych, ich sumaryczny IF wynosi 6,046 oraz 190 punktów MNiSW.

Cykl prac dotyczy bardzo istotnego zagadnienia jakim jest zastosowanie w badaniu PET/MR nowego radiofarmaceutyku, znakowanego galem 68 specyficznego dla raka prostaty antygenu błonowego (PSMA). W publikacjach analizowano grupy pacjentów z rakiem

prostaty u których wykonano badanie PET/MR z zastosowaniem PSMA – Ga68. Gromadzenie może być również niespecyficzne i wynik może być fałszywie dodatni. Rozważane są potencjalne trudności diagnostyczne wynikające z zastosowanej metody badania u pacjentów z rakiem prostaty.

Rak prostaty jest drugim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn. W 2012 roku stanowił piątą przyczynę zgonów z przyczyn nowotworowych na całym świecie, a w 2011 roku – drugą przyczynę zgonów z przyczyn nowotworowych w Polsce. Przy wczesnym wykryciu raka prostaty, wtedy gdy jest ograniczony tylko do gruczołu krokowego, wskaźnik pięcioletniego przeżycia osiąga prawie 100%.

Właściwa diagnostyka raka prostaty ma kluczowe znaczenie dla dalszego postępowania terapeutycznego. Miejscowe zaawansowanie raka prostaty najlepiej oceniane jest wieloparametrycznym badaniem rezonansu magnetycznego (mMR). Biopsję gruczołu krokowego wykonuje się wielomiejscowo z ognisk widocznych w ultrasonografii przezodbytniczej - TRUS lub przezkroczonej. Optymalna jest biopsja pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego poddanego fuzji z mMR. Podejmowane są również biopsje, w których wykorzystuje się dodatkowo obraz pozytonowej tomografii komputerowej PET/MR.

W zależności od stopnia ryzyka raka gruczołu krokowego wykonuje się badania diagnostyczne w celu oceny zajęcia węzłów chłonnych oraz poszukiwania przerzutów odległych (do węzłów chłonnych, kości, płuc, wątroby). Dotychczas proponowano w tym celu wykonanie klasycznego badania scyntygraficznego kości oraz badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej i jamy brzusznej. Część rekomendacji podaje do rozważenia multimodalne badanie całego ciała CT z pozytonową tomografią komputerową PET/CT po podaniu znakowanej radioizotopowo choliny.

W przypadku wznowy biochemicznej po leczeniu raka prostaty, której wyznacznikiem jest wzrost stężenia PSA $\geq 0,2$ ng/ml po radykalnej prostatektomii lub wzrost stężenia PSA > 2 ng/ml powyżej nadiru u chorych leczonych radioterapią, również wykonuje się badania obrazowe.

Nową metodą, coraz bardziej popularną w ostatnich latach na świecie, jest badanie PET z zastosowaniem specyficznego dla prostaty markera błonowego PSMA znakowanego radioizotopami galu-68 (^{68}Ga) lub fluoru-18 (^{18}F). Metoda ta zyskuje coraz większe zastosowanie ze względu na dobre wyniki we wczesnym wykrywaniu zmiany pierwotnej oraz ognisk przerzutowych raka prostaty. Zwłaszcza przy niskich wartościach PSA.

Badania multimodalne PET/TK lub PET/MR z zastosowaniem znakowanego PSMA umożliwiają wykrycie zmiany przerzutowej nawet u chorych, u których inne badania

obrazowe są ujemne, na etapie kiedy nie ma jeszcze zmian morfologicznych. Zaskakujące wyniki otrzymywane są zwłaszcza w diagnostyce węzłów chłonnych, gdzie PSMA gromadzi się w mikroprzerzutach, nawet w bardzo drobnych węzłach chłonnych, których oś krótka nie przekracza 2,5mm.

Nowatorskie jest badanie hybrydowe PET/MR po podaniu znakowanego Ga-68 PSMA. Niewiele ośrodków na świecie dysponuje aparatami umożliwiającymi wykonanie tego badania, w porównaniu z dostępnością aparatów hybrydowych PET/CT. Biorąc pod uwagę wyniki uzyskiwane po jego zastosowaniu można się spodziewać rosnącego zapotrzebowania na te badania, jak i uwzględnienia ich w wytycznych Towarzystw Urologicznych i Onkologicznych. Wytyczne Towarzystw Medycyny Nuklearnej zawierają już bowiem badanie PET/CT ze znakowanym PSMA. Jest ono proponowane w przypadku wznowy raka prostaty oraz w diagnostyce stopnia zaawansowania, ze względu na wyższą skuteczność detekcji. W przypadku badań PET/CT nie można ocenić miejscowego naciekania gruczołu krokowego. Przeszkoda ta zostaje pokonana przez zastosowanie badania całego ciała PET z mMR.

Kluczem do prawidłowego opisu badań multimodalnych, jest biegłość w analizie obrazów radiologicznych oraz metody nuklearnej. Bardzo istotna jest wiedza na temat fizjologicznego rozkładu danego radiofarmaceutyku w organizmie, czasami występują pewne subtelne różnice fizjologiczne lub patologiczne. Pani doktor posiada umiejętności w obu dziedzinach – obrazowania morfologicznego oraz obrazowania metabolicznego.

Fizjologiczne gromadzenie znakowanego PSMA występuje w gruczołach łzowych, gruczołach ślinowych, wątrobie, śledzionie, jelicie cienkim, jelicie grubym i w nerkach. Ze względu na wysokie gromadzenie w wątrobie, ewentualne przerzuty mogą być trudne do wykrycia.

Nie tylko rak prostaty i jego przerzuty mogą gromadzić znakowane PSMA. Zwiększona ekspresja PSMA została wykryta również w innych nowotworach: raku jelita grubego, przełyku, tarczycy, płuca, raka jasnokomórkowego nerki, pęcherza moczowego, piersi, mózgu, jak i w zmianach niezłośliwych. Prace z zastosowaniem znakowanego Ga-68 PSMA wykazują jego użyteczność w diagnostyce i monitorowaniu również innych – poza rakiem prostaty – nowotworów. Można się spodziewać rozszerzenia wskazań do badań hybrydowych PET/CT i PET/MR z zastosowaniem znakowanego Ga-68 PSMA.

Cykl prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego analizuje fałszywie dodatnie ogniska (czyli struktury prawidłowe lub niezłośliwe, prezentujące cechy mogące mylnie wskazywać na proces złośliwy, pierwotny lub przerzutowy) oraz sposoby ich uniknięcia, w

badaniach multimodalnych PET/MR z zastosowaniem znakowanego Ga-68 PSMA. Są to prace nowatorskie i wnoszące nowe informacje do dotychczasowej wiedzy.

Temat pracy jest bardzo aktualny i ważny, wpisuje się w coraz bardziej doceniane obrazowanie metaboliczne oraz hybrydowe. Pani doktor porusza zagadnienia bardzo praktycznego zastosowania badań. Wyniki badań pomagają klinicyście w podejmowaniu decyzji co do dalszego postępowania z pacjentem, stanowią odpowiedź na różne pytania kliniczne. Wskazują też na ograniczenia metody.

Dr n. med. Ewa Białek wykazała się dużą wiedzą i umiejętnościami w zakresie omawianych tematów, szczególne znaczenie ma fachowa analiza obrazów morfologicznych MR oraz metabolicznych PET. Praca habilitacyjna jest też efektem bardzo dobrej i owocnej współpracy ze specjalistami z innych dziedzin medycyny w myśl zasady, że nie ma osiągnięć naukowych bez zgodnej i efektywnej pracy zespołowej.

Podsumowanie

Autorka cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne dr n. med. Ewa Białek zrealizowała założone cele. Uzyskane wyniki wnoszą oryginalny, istotny wkład do wiedzy o trudności w analizie obrazów PET/MR całego ciała z zastosowaniem PSMA znakowanego galem-68 w diagnostyce onkologicznej.

Znaczący jest dorobek naukowy habilitantki mierzony liczbą publikacji w recenzowanych czasopismach oraz komunikatów i doniesień na polskich i międzynarodowych konferencjach naukowych. Wysoko oceniam działalność dydaktyczną oraz popularyzatorską dr n. med. Ewy Białek.

Stwierdzam, że moja ocena osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej jest pozytywna i spełnia wytyczne Rady Doskonałości Naukowej. W związku z tym wnioskuję do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dalsze procedowanie i nadanie dr n. med. Ewie Białek stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Prof. dr n. med. Bożena Birkenfeld

90830442
prof. dr hab. n. med. Bożena Birkenfeld
internista
specjalista medycyny nuklearnej
tel. 002 308 202